



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Dorota Bielińska-Ogrodnik, Monika Lichodziejewska-Niemierko

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Stacja Dializ Otrzewnowych Fresenius Nephrocare

Nowe i stare antybiotyki w leczeniu dializacyjnego zapalenia otrzewnej

New and old antibiotics in the treatment of peritonitis in peritoneal dialysis patients

ABSTRACT

Peritonitis is the most common cause of technique failure in peritoneal dialysis (PD) patients and treatment guidelines have been changing over the time. Current data show that serum levels of glycopeptides need to be kept higher than would be otherwise indicated. Vancomycin-resistant gram-positive bacteria seem to be increasingly common cause

of PD-related peritonitis, therefore there is a need to know pharmacokinetics of the novel antibiotics (linezolid, daptomycin and quinupristin/dalfopristin) and get experience in using them. Antibiotic compatibility studies should be conducted with currently available biocompatible PD solutions.

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 2, 84–89

Key words: peritoneal dialysis, antibiotics, peritonitis

WSTĘP

Dializacyjne zapalenie otrzewnej (DZO) stanowi wciąż najczęstsze powikłanie infekcyjne dializoterapii otrzewnowej. Według danych Polskiego Rejestru Dializy Otrzewnowej w 2011 roku częstość zapaleń otrzewnej wynosiła jeden epizod na 25 pacjentomiesięcy. Dializacyjne zapalenie otrzewnowej jest nadal główną przyczyną odstąpienia od leczenia przewlekłej niewydolności nerek metodą dializy otrzewnowej. Australijsko-Nowozelandzki Rejestr obejmujący dużą grupę 4675 pacjentów dializowanych otrzewnowo podaje, że niepowodzenie tej techniki leczenia było w 29% spowodowane zapaleniem otrzewnej [1].

Niepowodzenie terapeutyczne może być spowodowane kilkoma czynnikami — wśród nich niezmiernie istotny jest wzrost oporności drobnoustrojów na stosowane dotychczas antybiotyki. Europejskie Centrum do spraw

Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC, *European Centre for Disease Prevention and Control*) od 1999 roku prowadzi system gromadzący dane dotyczące chorobowości i rozprzestrzeniania się bakterii opornych na leki: *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS, <http://www.rivm.nl/earss/>). W opublikowanym w 2011 roku raporcie, do najgroźniejszych w Europie patogenów zaliczane są [2, 3]:

- gronkowce oporne na metycylinę;
- enterokoki oporne na wankomycynę (VRE, *vancomycin-resistant Enterococcus*);
- *Enterobacteraceae* produkujące geny kodujące beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ESBL, *extended-spectrum beta-lactamase*) i karbapenemazę (MBL, *metallo-beta-lactamase*);
- wielooporne (MDR, *multidrug resistant*) szczepy pałeczki ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*) i *Acinetobacter*.

Adres do korespondencji:

lek. Dorota Bielińska-Ogrodnik
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: 58 349 28 22
e-mail: dorota.ogrodnik@fmc.pl

Tabela 1. Szczepy gronkowca złocistego oporne na antybiotyki

Gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (MRSA)	Oporny na wszystkie antybiotyki beta-laktamowe (penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy czy karbapenemy), a w 90% występuje także oporność krzyżowa na makrolidy oraz fluorochinolony. Oporność jest związana z obecnością genu <i>mecA</i> kodującego zmienione białko PBP (<i>penicillin-binding protein</i>)
Szczep gronkowca ze zmniejszoną wrażliwością na działanie wankomycyny (VISA)	Mechanizm zmniejszonej wrażliwości na wankomycynę polega na pogrubieniu ściany komórkowej i utrudnieniu dyfuzji leku do komórki [4]
Gronkowiec oporny na wankomycynę (VRSA)	Szczepy te mogą być także oporne na meropenem oraz imipenem. Oporność jest spowodowana nabytym genem <i>vanA</i> , który produkuje zmieniony peptydoglikan, uniemożliwiający wiązanie wankomycyny [4]

MRSA — *methicillin resistant S. aureus*; VISA — *vancomycin intermediate S. aureus*; VRSA — *vancomycin resistant S. aureus*

BAKTERIE GRAM-DODATNIE

Najczęstszą przyczyną DZO są bakterie Gram-dodatnie — gronkowce koagulazoujemne i *Staphylococcus aureus*. Gronkowiec złocisty może stwarzać trudności terapeutyczne, gdyż coraz częściej mamy do czynienia ze szczepami:

- MRSA (*methicillin-resistant S. aureus*) — gronkowiec złocisty oporny na metycylinę;
- VISA (*vancomycin-intermediate S. aureus*) — szczep gronkowca ze zmniejszoną wrażliwością na działanie wankomycyny;
- VRSA (*vancomycin-resistant S. aureus*) — gronkowiec oporny na wankomycynę.

Charakterystykę wyżej wymienionych szczepów przedstawiono w tabeli 1.

WANKOMYCYN I TEIKOPLANINA

Szczepy MRSA wymagają leczenia za pomocą wankomycyny. U chorych dializowanych otrzewnowo jest ona często stosowana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu DZO. Według Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (IDSA, *Infectious Diseases Society of America*), w ostatnich latach nastąpiło zmniejszenie wrażliwości *Staphylococcus aureus* na ten antybiotyk, wyrażające się wzrostem najmniejszego stężenia hamującego wzrost bakterii (MIC, *minimal inhibitory concentration*) w hodowli [5]. Powodem jest nie tylko częste stosowanie tego chemioterapeutyku, ale także stosowanie zbyt małych jego dawek (*sub-optimal dosing*). W zaleceniach dotyczących stosowania wankomycyny z 2012 roku docelowe stężenie tego leku w surowicy w ciężkich zakażeniach powinno wynosić 15–20 µg/ml. Podobnie Międzynarodowe Towarzystwo Dializy Otrzewnowej (ISPD, *International Society for Peritoneal Dialysis*) w rekomendacjach z 2010 roku propaguje dawkowanie co trzy do pięciu dni: 15–30 mg/kg mc. (nie przekraczając

2 g/dawkę), w zależności od resztkowej funkcji nerek oraz utrzymanie stężenia wankomycyny ponad 15 µg/ml [6].

Inny antybiotyk glikopeptydowy — teikoplanina, według zaleceń ISPD powinna być podawana w dawce 15 mg/kg mc. co 5–7 dni, a doświadczenie kliniczne wielu ośrodków wskazuje, że docelowe stężenie teikoplaniny powinno wynosić 10–20 mg/l [6].

LINEZOLID

Linezolid znajduje coraz częściej zastosowanie w leczeniu zapaleń otrzewnej spowodowanych przez wankomycynooporne szczepy *S. aureus*, *Enterococcus*. Lek ten należy do grupy oksazolidynonów, i hamuje wczesny etap syntezy białka komórki bakteryjnej — wiąże się z podjednostką 50S rybosomów, uniemożliwiając powstawanie tRNA^{Met}-mRNA-70S (kompleksu inicjującego translację) [7]. Po podaniu doustnym wykazuje 100% dostępność biologiczną, dlatego może być stosowany dożylnie lub doustnie. Jest on w 30% wydalany z moczem w postaci niezmienionej, a w znacznej części ulega przemianie (bez udziału cytochromu P450) do nieaktywnych związków. Kilkakrotnie potwierdzono, że lek ten nie wymaga zmiany dawkowania u chorych z niewydolnością nerek. W badaniu Briera i wsp. [8] wykazano, że stężenie linezolidu w surowicy w czterech grupach pacjentów: grupy 1. z klirensiem kreatyniny (CCr, *creatinine clearance*) powyżej 80 ml/min, grupy 2. z CCr wynoszącym 40–80 ml/min, grupy 3. z CCr 10–39 ml/min, grupy 4. — hemodializowani, nie różniło się między sobą [8]. Związek jest usuwany w trakcie dializy otrzewnowej oraz hemodializy. W czasie tej ostatniej obserwowane jest obniżenie stężenia leku o 30–40% w trakcie jednego zabiegu [7, 9]. Podawanie linezolidu w zapaleniu otrzewnej zarówno doustnie, jak

►►Dializacyjne zapalenie otrzewnej (DZO) stanowi wciąż najczęstsze powikłanie infekcyjne dializoterapii otrzewnowej◀◀

►►W zaleceniach dotyczących stosowania wankomycyny z 2012 roku docelowe stężenie tego leku w surowicy w ciężkich zakażeniach powinno wynosić 15–20 µg/ml◀◀

Tabela 2. Działania niepożądane związane ze stosowaniem linezolidu, synercidu i daptomycyny

Antybiotyk	Najczęstsze działania niepożądane
Linezolid	Nudności, wymioty, biegunka, a w trakcie dłuższego stosowania — małopłytkowość i niedokrwistość, zaobserwowano także pojedyncze przypadki neuropatii obwodowej, neuropatii nerwu wzrokowego oraz kwasicy mleczanowej
Synercid	Bóle mięśniowe i stawowe, które przebiegają bez wzrostu stężenia CK, nudności, wymioty, biegunka
Daptomycyna	Miopatia i ostre eozynofilowe zapalenie płuc; wskazana kontrola stężenia CK przed rozpoczęciem terapii oraz regularnie w trakcie leczenia

CK (*creatine kinase*) — kinaza kreatynowa

►►Podawanie linezolidu w zapaleniu otrzewnej zarówno doustnie, jak i dożylnie w dawce 2 razy 600 mg zapewnia właściwe stężenie w płynie dializacyjnym◄◄

i dożylnie w dawce 2 razy 600 mg zapewnia właściwe stężenie w płynie dializacyjnym [10].

Linezolid nie wykazuje oporności krzyżowej z innymi antybiotykami. Obserwowano oporność po bardzo długim stosowaniu tego antybiotyku. W Stanach Zjednoczonych prowadzony jest obecnie program o nazwie LEADER, którego celem jest ocena oporności drobnoustrojów na stosowane antybiotyki ze szczególnym uwzględnieniem linezolidu. Lek ten jest stosowny w tym kraju zgodnie z zaleceniem amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) od 2000 roku. We wstępnym podsumowaniu badania nie stwierdzono narastania liczby szczepów opornych w latach 2004–2009. Spośród 6414 próbek bakterii Gram-dodatnich wyizolowanych w 2009 roku ponad 99% było wrażliwych na linezolid [11]. Lek ten jest łagodnym, odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO), dlatego może nasilać efekt hipertensyjny adrenaliny, noradrenaliny, dopaminy, dobutaminy i nie powinien być stosowany łącznie z selegiliną, fluoksetyną oraz trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD) [8]. Należy pamiętać o działaniach niepożądanych, zwłaszcza tych, które występują po dłuższym stosowaniu i które obserwuje się również po zakończeniu terapii. Przedstawiono je w tabeli 2.

SYNERCID (CHINUPRISTIN/DALFOPRISTIN)

Synercid jest jednym z trzech antybiotyków (poza linezolidem i daptomycyną) zalecanych przez ISPD do leczenia wankomycynopornych DZO spowodowanych przez bakterie Gram-dodatnie. Należy on do grupy streptogramin — naturalnych antybiotyków wytwarzanych przez bakterie z rodzaju *Streptomyces* i składa się z dwóch odrębnych związków chemicznych: chinupristyny 150 mg i dalfoprystyny 350 mg. Oba składniki wiążą się z podjednostką 50S rybosomów bakteryjnych i hamują synergistycznie fazę elongacji, blokując przez to syntezę białek bakteryjnych. Streptograminy łączą się w tym

samym miejscu z rybosomem, co makrolidy i linkozamidy, dlatego szczepy bakterii Gram-dodatnich, które nabyły gen oporności erm (powodujący zmiany w miejscu wiązania z rybosomem) są odporne na te trzy klasy antybiotyków — oporność MLSB (*macrolide-lincosamide-streptogramin B resistant*) [11]. Lek i jego metabolity są wydalane z kałem w 75%, wobec czego nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek. Synercid podawany do żył obwodowych powoduje podrażnienie naczyń, dlatego wskazany jest dostęp centralny. Badania dotyczące farmakokinetyki obu składników tego leku i ich metabolitów wykazały słabą penetrację do jamy otrzewnej z krążenia systemowego przy podawaniu dożylnym [12]. Obecnie zalecane dawkowanie w zapaleniu otrzewnej jest uciążliwe, ponieważ obejmuje podawanie dożylnie 2 razy 500 mg, w połączeniu z dootrzewnową dawką 25 mg/l do co drugiej wymiany [6]. Synercid jest silnym inhibitorem cytochromu P450 i powoduje znaczny wzrost stężenia leków metabolizowanych w ten sam sposób (w tym cyklosporyny i takrolimus).

Lek ten nie jest skuteczny w stosunku do *Enterococcus faecalis*, który to szczep wytwarza pompę prowadzącą do obniżenia wewnątrzkomórkowego stężenia dalfoprystyny [11]. Działania niepożądane synercidu i daptomycyny przedstawiono w tabeli 2.

DAPTOMYCINA

Daptomycyna to cykliczny lipopeptyd wbudowujący się w ścianę bakterii, powodujący wytworzenie kanału jonowego i utratę wewnątrzkomórkowego potasu. Staje się to przyczyną utraty potencjału błonowego i zniszczenia komórki bakteryjnej. W piśmiennictwie dostępne są opisy leczenia dializacyjnego zapalenia otrzewnej (VRE) u 4 osób zakończone sukcesem [13–15]. Na podstawie tych opisów można ustalić dogodne dawkowanie dootrzewnowe: bolus 100 mg/l, a następnie dawka podtrzymująca 20 mg/l do wszystkich wymian. Leczenie daptomycyną jest tańsze niż linezolidem [11].

BAKTERIE GRAM-UJEMNE

Infekcje spowodowane przez drobnoustroje Gram-ujemne są często związane z zapaleniem ujścia cewnika Tenckhoffa lub migracją bakterii przez ścianę jelit z powodu zaparcia, uchyłków lub stanów zapalnych jelit. W leczeniu pierwszego rzutu zaleca się fluorochinolony i cefalosporyny III lub IV generacji.

CIPROFLOKSACYNA

W piśmiennictwie pojawiają się zastrzeżenia dotyczące zastosowania ciprofloksacyny w leczeniu DZO. W 2009 roku opublikowano analizę 682 epizodów zapaleń otrzewnej leczonych dootrzewnowo ciprofloksacyną w monoterapii w Uniwersyteckim Szpitalu w La Coru a (Hiszpania) w latach 1988–2007. Zaobserwowano spadek liczby pacjentów leczonych wyłącznie ciprofloksacyną z 75,7% w początkowym okresie do 32,4% w końcowym, stwierdzając narastanie oporności wśród szczepów Gram-ujemnych. Należy zauważyć, że lek ten był stosowany do terapii DZO zarówno o etiologii drobnoustrojami Gram-dodatnimi, jak i Gram-ujemnymi [16].

Znacznie częściej ciprofloksacyna jest stosowana doustnie w terapii DZO. Brak efektu leczenia tym chemioterapeutycznym może być spowodowany niewłaściwym jej podawaniem. Łączne przyjmowanie ciprofloksacyny z preparatami wapnia, sewelamerem, inhibitorami pompy protonowej lub mlekiem i jego przetworami znacząco zmniejsza wchłanianie w jelicie. Stężenie ciprofloksacyny po pół godzinie od przyjęcia leku w połączeniu z mlekiem było o 70% niższe niż po przyjmowaniu go z wodą (dla jogurtu o 92% niższe). Stężenie maksymalne ciprofloksacyny obniżało się o 36%, gdy lek był przyjmowany łącznie z mlekiem (47% dla jogurtu) [17]. Biodostępność ciprofloksacyny była obniżona o 48% przy łącznym podawaniu z sewelamerem oraz o 51% w trakcie podawania łącznie z octanem wapnia [18].

CEFEPIM

Według zaleceń ISPD z 2010 roku proponuje się stosowanie tego antybiotyku w monoterapii empirycznej DZO. Jest to cefalosporyna IV generacji obejmująca działaniem szerokie spektrum bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych między innymi *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, wieloopornych szczepów *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*. Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych sugeruje dawkowanie do-

otrzewnowe 1 g tego leku raz na dobę. W Polsce lek o nazwie handlowej Cefepime Kabi jest zarejestrowany między innymi do leczenia „zapalenia otrzewnej związanego z dializą u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej”. Skuteczność w leczeniu dializacyjnych zapaleń otrzewnej została potwierdzona zarówno w badaniu z randomizacją — cefepim w porównaniu z wankomycyną + netylmycyną [19], jak i w doniesieniach klinicznych obejmujących kilkusobowe grupy pacjentów [20, 21]. Należy zwrócić uwagę, że Yuen i wsp. sugerują, że podawanie cefepimu w jednej dawce może być powodem neurotoksyczności i odpowiednie powinno być dawkowanie w następującym schemacie: 500 mg — dootrzewnowa dawka początkowa i następnie 200 mg dootrzewnowo co sześć godzin [20].

ANTYBIOTYKI A NOWE PŁYNY DIALIZACYJNE

Zalecenia ISPD dotyczące dootrzewnowego podawania antybiotyków opierają się na badaniach przeprowadzonych na standardowych płynach i wskazują na konieczność prowadzenia badań farmakokinetycznych przy stosowaniu tych leków w płynach biogodnych. Zastosowanie odmiennego buforu, czynnika osmotycznego i zmiana pH nie pozwalają na ekstrapolację wyników dotyczących płynów standardowych. Metodą z wyboru określającą stabilność antybiotyku w roztworze powinna być wysokosprawną chromatografia cieczowa (HPLC, *high-performance liquid chromatography*). Wielokrotnie obecne w literaturze doniesienia dotyczące kompatybilności leków nie są pełne, gdyż obejmują określenie stabilności leku, a nie wskazują innych czynników między innymi adsorpcji leku do materiałów, z których wykonane są opakowania do płynów (np. polarny PVC — *polyvinyl chloride*, ma większą zdolność adsorpcji leków niż niepolarny *polyolefin*) [22].

W 2011 roku pojawiło się doniesienie o stabilności daptomycyny w różnych płynach dializacyjnych. Badano stabilność w płynach Physioneal 40, Nutrineal, Extraneal. Wyniki dla Extranealu miały tak dużą wartość odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*), że płyn ten został wykluczony z badania. Sugerowano, że duża masa molekularna i stosunkowo niskie pH może powodować mikroprecypitację [23]. Obszerne opracowanie podsumowujące dotychczasową wiedzę na temat zgodności i stabilności leków podawanych dootrzewnowo ukazało się w „Peritoneal Dialysis International” w 2009 roku [22]. Au-

▶▶ Łączne przyjmowanie ciprofloksacyny z preparatami wapnia, sewelamerem, inhibitorami pompy protonowej lub mlekiem i jego przetworami znacząco zmniejsza wchłanianie w jelicie◀◀

Tabela 3. Charakterystyka taurolidyny

Bakteriobójczy środek chemioterapeutyczny
Wchodzi w reakcję z lipopolisacharydami ściany komórkowej bakterii
Reaguje z polipeptydami endo- i egzotoksyn bakteryjnych, inaktywując je
Powoduje utratę wici i fimbrii bakterii, zapobiegając tworzeniu biofilmu
Ma szerokie spektrum działania antybakteryjnego i grzybobójczego

torzy tego artykułu przeprowadzili szczegółową analizę wszystkich opublikowanych w literaturze badań dotyczących kompatybilności i stabilności leków podawanych dootrzewnowo u chorych dializowanych. Wykazali oni liczne błędy pomniejszające wartość tych doniesień. Wśród niedociągnięć wymieniano: stosowanie metod mikrobiologicznych do oceny stabilności leku, brak informacji dotyczących stężenia antybiotyku w płynie dializacyjnym w godzinie „0” oraz składu płynu dializacyjnego, warunków podgrzewania i profilu temperatury; w płynach dwukomorowych pomijana była informacja, czy antybiotyk podano przed, czy po zmieszaniu zawartości komór. Wymieniono tylko pojedyncze doniesienia, które wypełniały większość kryteriów prawidłowej analizy, czyli obejmowały opis stosowanych materiałów, warunków przeprowadzania testu i stosowanych metod. Podkreślono fakt, że heparyna, podawana do płynu dializacyjnego w czasie DZO w dawce 500–1000 j./l, nie wpływa na stabilność antybiotyków stosowanych dootrzewnowo.

ERADYKACJA BIOFILMU BAKTERYJNEGO

Biofilm bakteryjny obecny na wewnętrznej powierzchni cewnika otrzewnowego jest powodem nawracających zapaleń otrzewnej. Najczęstszymi drobnoustrojami tworzącymi biofilm są gronkowce (*S. epidermidis*, *S. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa*, grzyby z rodzaju *Candida*. Oprócz podawania urokinazy/strep-

tokinazy, sugeruje się, że podanie do cewnika otrzewnowego 2 g wankomycyny w 50 cm³ dializatu osiem godzin po zakończeniu leczenia gronkowcowego zapalenia otrzewnej może zapobiegać nawrotom DZO [24]. Na uwagę zasługuje nowa strategia leczenia nawracających zapaleń otrzewnej polegająca na zwalczaniu biofilmu bakteryjnego. We Francji trwa badanie kliniczne z zastosowaniem preparatu Taurolock, zawierającego 2-procentową taurolidynę, do wypełniania cewnika otrzewnowego w celu zapobiegania zapaleniom otrzewnej (*Efficacy of Taurolock in Preventing Primary Bacterial Peritonitis in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis for Renal Insufficiency: a Randomized, Multicenter, Double Blind Study with Placebo*) [25]. W tabeli 3 przedstawiono charakterystykę taurolidyny.

W przyszłości, w zwalczaniu tworzenia biofilmu przez jedne drobnoustroje, najpewniej będzie można wykorzystać substancje wyizolowane z supernatantów innych szczepów bakteryjnych. Obiecujące badania opublikowano w kwietniu 2013 roku, w których biofilm tworzony przez *Staphylococcus epidermidis* na cewnikach otrzewnowych *in vitro* był rozpraszany przez supernatant biofilmu zawierającego szczep *Pseudomonas aeruginosa* [26].

PODSUMOWANIE

Problem oporności bakterii na stosowane leki został rozpoznany już ponad 60 lat temu. Nowe antybiotyki, takie jak linezolid, daptomycyna oraz chinpristyna/dalfopristyna stwarzają nadzieję na skuteczne leczenie, ale dane o ich zastosowaniu są nieliczne. Prowadzenie stałych, wielośrodkowych badań dotyczących farmakokinetyki stosowanych antybiotyków jest niezbędne ze względu na zmieniające się właściwości drobnoustrojów powodujących zakażenia, a także z powodu stosowania nowych płynów dializacyjnych.

STRESZCZENIE

Powikłania infekcyjne dializy otrzewnowej są nadal główną przyczyną odstąpienia od tej formy dializoterapii, a zalecenia dotyczące ich leczenia ulegają zmianom. Obecne wyniki badań wskazują, że docelowe stężenie antybiotyków glikopeptydowych w surowicy powinny być wyższe niż we wcześniejszych zaleceniach. Wobec pojawiających się

infekcji spowodowanych przez bakterie odporne na wankomycynę, niezbędne staje się poznanie farmakokinetyki i umiejętność stosowania linezolidu, daptomycyny oraz chinpristyny/dalfopristyny. Podawanie antybiotyków do nowych biogodnych płynów dializacyjnych wymaga oceny ich kompatybilności.

Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 2, 84–89

Słowa kluczowe: dializa otrzewnowa, antybiotyki, zapalenie otrzewnej

1. Govindarajulu S., Hawley C.M., McDonald S.P. i wsp. *Staphylococcus aureus* peritonitis in Australian peritoneal dialysis patients: predictors, treatment and outcomes in 503 cases. *Perit. Dial. Int.* 2010; 30: 311–319.
2. Kristinsson K.G., Monne D.L. Increasing multidrug resistance and limited treatment options: situation and initiatives in Europe. *Eurosurveillance* 2008; 13: 1–3.
3. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Surveillance reports 2012. European Center for Disease Prevention and Control, Stockholm 2012: 13–63.
4. de Vriese A. New insights in pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics: implications for the treatment of peritonitis. 49th ERA-EDTA Congress, Paris 2012.
5. A Clinician's Roadmap to MRSA Management: Stewardship for Optimal Care #4 Addressing MRSA Infections Through OPAT. Medium: E-Newsletter 2012.
6. ISPD guidelines/recommendations. *Perit. Dial. Int.* 2010; 30: 393–423.
7. Jankowski A., Stefanik W. Linezolid — nowy antybiotyk w leczeniu zakażeń wywołanych bakteriami Gram-dodatni. *Wiad. Lek.* 2006; 59: 727–731.
8. Brier M.E., Dennis J., Stalker D.J. i wsp. Pharmacokinetics of Linezolid in Subjects with Renal Dysfunction. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47: 2775–2780.
9. Ager S., Gould K. Clinical update on linezolid in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Infect. Drug Resist.* 2012; 5: 87–102.
10. Salzer W. Antimicrobial-resistant gram-positive bacteria in PD peritonitis. *Perit. Dial. Int.* 2005; 25: 313–319.
11. LEADER Program Results for 2009: an Activity and Spectrum Analysis of Linezolid Using 6,414 Clinical Isolates from 56 Medical Centers in the United States *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55: 3684–3690.
12. Johnson C., Taylor C., Zimmerman S. i wsp. Pharmacokinetics of Quinupristin-Dalfopristin in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43: 152–156.
13. Hassoun A.A. Intraperitoneal daptomycin used to successfully treat vancomycin-resistant *Enterococcus* peritonitis. *Perit. Dial. Int.* 2009; 29: 671–673.
14. Huen S.C. Successful use of intraperitoneal daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* peritonitis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54: 538–541.
15. Bahte S.K. i wsp. Therapeutic serum concentrations of daptomycin after intraperitoneal administration in patient with peritoneal dialysis-associated peritonitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65: 1312–1314.
16. Fontán M.P., Cambre H.D., Rodríguez-Carmona A., Muñiz A.L., Falcón T.G. Treatment of peritoneal dialysis-related peritonitis with ciprofloxacin monotherapy: clinical outcomes and bacterial susceptibility over two decades. *Perit. Dial. Int.* 2009; 29: 310–318.
17. Neuvonen P.J. i wsp. Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991; 50: 498–502.
18. Kays M.B. i wsp. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium acetate on the oral bioavailability of ciprofloxacin. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 1253–1259.
19. Wong K.M. Cefepime versus vancomycin plus netilmicin therapy for continuous ambulatory peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38: 127–131.
20. Yuen S.K. A novel intraperitoneal cefepime regime based on pharmacokinetic modeling to treat CAPD peritonitis. *Perit. Dial. Int.* 2010; 30: 660–661.
21. Li P.K. Use of intraperitoneal cefepime as monotherapy in treatment of CAPD peritonitis. *Perit. Dial. Int.* 2000; 20: 232–234.
22. de Vin F., Rutherford P., Faict D. Intraperitoneal administration of drug in peritoneal dialysis patients: a review of compatibility and guidance for clinical use. *Perit. Dial. Int.* 2009; 29: 5–15.
23. Saint Paul L.P., Albessard F., Gaillard C. i wsp. Daptomycin compatibility in peritoneal dialysis solutions. *Perit. Dial. Int.* 2011; 31: 492–495.
24. Usta M., Ersoy A., Ucar E. A single-dose vancomycin application after standard protocol in peritoneal dialysis patients with recurrent peritonitis. *Nephrol. Dial. Transplant. Plus* 2009; 2: 509–510.
25. Efficacy of Taurolock in Preventing Primary Bacterial Peritonitis in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis for Renal Insufficiency: a Randomized, Multicenter, Double Blind Study with Placebo: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01101087>.
26. Pihl M., Arvidsson A., Skepö M., Nilsson M., Givskov M. i wsp. Biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis* on peritoneal dialysis catheters and the effects of extracellular products from *Pseudomonas aeruginosa*. *Pathogens and Disease* 2013; 67: 192–198.